

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



① 日本国特許庁

# 公開特許公報

特 許 願 (特許法第18条九款第1項の規定による特許出願)

昭和 47 年 6 月 3 日

特許庁長官 井 土 武 久 殿

## 1. 発明の名称

新規ベンズイミダゾール誘導体の製法

1' 特許請求の範囲に記載された発明の数 1

## 2. 発明者

住 所 大阪府大阪市大字島田字新堂 455-1

氏 名 長谷川 元 (ほか 1 名)

## 3. 特許出願人

住 所 大阪市東区平野町 8 丁目 85 番地

名 称 吉富製薬株式会社

(872) 代表者 不破 泰

## 4. 代理人

〒 541 電話通称: 吉富製薬株式会社 (大阪上中) TEL 270-2531

住 所 大阪市東区平野町 9 丁目 85 番地

吉富製薬株式会社 内

氏 名 弁護士(8830) 高宮 城 勝

## 5. 添付書類の目録

(1) 明 細 書 1 通

(2) 委任状 1 通

(3) 特許願副本 1 通

方式  
審査



47 055483

① 特開昭 49-13172

④ 公開日 昭49.(1974) 2. 5

② 特願昭 47-55483

② 出願日 昭47.(1972) 6. 3

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号

⑤ 日本分類

6855 44

16 E363

7306 44

16 E431

6224 44

30 B4

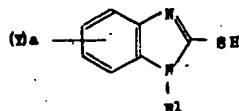
## 明 細 書

### 1. 発明の名称

新規ベンズイミダゾール誘導体の製法

### 2. 特許請求の範囲

#### (1). 一般式



〔式中の  $R^1$  は  $R-(CH_2)_n-$ 、 $R-CH(OH)(CH_2)_n-$

、または  $R-CO(CH_2)_n-$  ( $R$  は炭に置換基を

有していてもよい芳香族炭化水素残基または、芳

香族複素環残基を、 $n$  は 1~2 を、 $m$  は 0~1 を

示す。) で表わされる基を、 $a$  は 1~4 の整数を、

$a$  個の  $Y$  は各々水素、ハロゲン、低級アルキル、

低級アルコキシ、ヘロ低級アルキル、ポリヘロ低

級アルキル、ニトロ基を示す。〕

で表わされる化合物と一般式



〔式中の  $R^2$ 、 $R^3$  は同一または異なつて水素、

低級アルキル、低級アルケニル、炭に置換基を有

していてもよいアラルキルを示し、また  $H(R^2)$

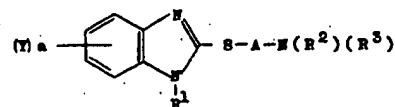
( $R^3$ ) は飽和異項環を形成することもできる。 $A$

は炭素数 6 個までのアルケレンを、 $E$  は活性エス

テルの酸残基を示す。〕

で表わされる化合物を反応させることを特徴とす

る一般式



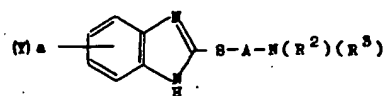
〔式中の (Ib)、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A$  は前記のも

のと同様である。〕

で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはそ

の塩の製造法。

(4) 一般式

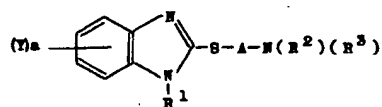


〔式中の $R^2$ 、 $R^3$ は同一または異なつて水素、低級アルキル、低級アルケニル、核に置換基を有していてもよいアラルキルを示し、また $R^2$  ( $R^3$ )は飽和異項環を形成することもある。Aは炭素数6個までのアルキレンを、aは1~4の整数を、a個のYは各々水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ポリハロ低級アルキル、ポリハロ低級アルキル、ニトロ基を示す。〕

で表わされる化合物と一般式



〔式中の $R^1$ は $R-(CH_2)_n-$ 、 $R-CH(OH)(CH_2)_n-$

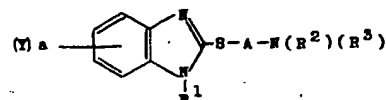


〔I〕

〔式中の $R^1$ は $R-(CH_2)_n-$ 、 $R-CH(OH)(CH_2)_n-$ または $R-CO(CH_2)_n-$  { Rはハロゲン (F, Cl, Br等)、低級アルキル (メチル、エチル、プロピル等)、低級アルコキシ (メトキシ、エトキシ等)、アルキレンジオキシ (メチレンジオキシ等)、ニトロ基等を置換基として有していてもよい芳香族炭化水素残基 (フェニル、ナフチル等) または芳香族複素環残基 (フリル、チエニル、ピリジル等) を、nは1~2を、mは0~1を示す。〕で表わされる基を、 $R^2$ 、 $R^3$ は同一または異なつて水素、低級アルキル、低級アルケニル (ビニル、アリル等)、核に置換基 (ハロゲン、低級アル

または $R-CO(CH_2)_n-$  ( Rは核に置換基を有していてもよい芳香族炭化水素残基または芳香族複素環残基を、nは1~2を、mは0~1を示す。〕で表わされる基を、Zは活性エステル、の酸残基を示す。〕

で表わされる化合物を反応させることを特徴とする一般式



〔式中の(Y)a、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Aは前記のものと同様である。〕

で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその塩の製造法。

### 1. 発明の詳細な説明

本発明は一般式

アルキル、低級アルコキシ、ポリハロ低級アルキル、ニトロ基等)を有していてもよいアラルキルを示し、また $R^2$  ( $R^3$ )は飽和異項環 (ピロリジン、ピペリジン、ピペコリン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、メチルピペラジン、ヒドロキシエチルピペラジン、ホモピペラジン等)を形成することもある。Aは炭素数6個までのアルキレン (エチレン、トリメチレン、プロピレン、2-メチルトリメチレン等)を、aは1~4の整数を、a個のYは各々水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ポリハロ低級アルキル (トリフルオロメチル等)、ニトロ基を示す。〕で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその塩 (無機酸塩、有機酸塩、第4級アンモニウム塩)の製造法に関するものである。

本発明によれば一般式〔I〕で表わされる化合

物は次の2方法によつて製造できる。

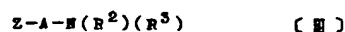
## 方法①

一般式



〔式中の $R^1$ , (Y)aは前記のものと同様である。〕

で表わされる化合物と一般式

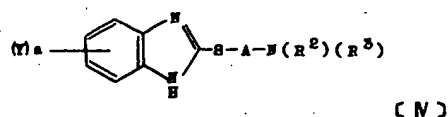


〔式中のA,  $R^2$ ,  $R^3$ は前記のものと同様であり、Zは活性エステルの特徴基(ハロゲン、フェニルスルホニルオキシ、p-トリルスルホニルオキシ、メチルスルホニルオキシ等)を示す。〕

で表わされる化合物とを反応させる。

## 方法②

一般式



〔式中の $R^2$ ,  $R^3$ , A, (Y)aは前記のものと同様である。〕

で表わされる化合物と一般式



〔式中の $R^1$ , Zは前記のものと同様である。〕

で表わされる化合物とを反応させる。反応は不活性溶媒中(ベンゼン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アルコール、水およびそれらの混合物等)、一般に室温ないし溶媒の沸点の間で行なわれるが、好ましくは50~100℃である。また必要に応じて脱酸剤(水酸化アルカリ、アルカリアルコキシ

ド、炭酸アルカリ、有機アミン、水酸化ナトリウム、ナトリウムアミド等)の存在下に行なうこともでき、特に方法②の反応ではこれは必須である。

一般式〔I〕で表わされる化合物は所望により、常法に従つて塩酸塩、硫酸塩等の無機酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、ピクリン酸塩等の有機酸塩あるいは第4級アンモニウム塩にすることもできる。

かくして得られる本発明化合物は新規であり、強力な抗ヒスタミン作用を有し医薬として有用である。ちなみに、本発明化合物の類似化合物として一般式〔I〕の $R^1$ が低級アルキル、アミノアルキルであるような化合物は公知であるが、その薬理作用については詳しく報じられていない。本発明者等はこの公知化合物についても薬理試験を行なつたが顕著な抗ヒスタミン作用はみられな

かつた。

以下に実施例を示して本発明をさらに具体的に説明する。

## 実施例1.

1-ベンジル-2-メルカプトベンズイミダゾール4.8gをベンゼン300mlに懸濁させ、これに50%水酸化ナトリウム9.6gを加えて攪拌すると吹立ち、カニ状になる。これにジメチルアミノエチルクロライド塩酸塩2.17gをベンゼン200mlに懸濁させた液を加えて3時間還流する。白色カニ状物は徐々に溶解し、赤黒色溶液になる。これをろ過、洗液が中性になるまで水洗し、希塩酸で抽出する。(塩酸溶液は茶色を示す。)抽出液を炭酸カリで弱アルカリ性にすると油状物が分離するのでこれをクロロホルムで抽出する。この抽出液を蒸留で乾燥後、濃縮すれば1-ベンジル

2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズ  
イミダゾール1.45gが赤色油状物として得られる。

これを塩酸塩にした後エタノールから再結すれば  
融点191~198℃の1-ベンジル-2-(2-  
ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾ-  
ール・2塩酸塩が白色結晶として得られる。

#### 実施例2

1-ベンジル-2-メルカプトベンズイミダゾ-  
ール1.2gを95%エタノールに懸濁させた瓶に  
水酸化カリウム6.1gを加えると発熱し、濃赤色  
溶液になる。これにジベンジルアミノエチルクロ-  
ライド塩酸塩17.8gを50%エタノール100  
ccに溶かした溶液を加え7時間還流下に撹拌する。  
冷後、析出する結晶を採取し、水洗後エタノール  
から再結すれば融点96~98℃の1-ベンジル  
-2-(2-ベンジルアミノエチルチオ)ベンズ

ール・2塩酸塩が白色結晶として得られる。

以下同様にして次の化合物が製造できる。

◎ 1-ベンジル-2-(2-ジエチルアミノエ  
チルチオ)-5-トリフルオロメチルベンズイミ  
ダゾール・マレイン酸塩 融点147~148℃

◎ 1-フルフリル-2-(2-ジメチルアミノ  
エチルチオ)ベンズイミダゾール・修酸塩 融点  
166~170℃

◎ 1-フエチル-2-(2-ジメチルアミノ  
エチルチオ)ベンズイミダゾール 融点140~  
143℃

◎ 1-(2-ピリジルメチル)-2-(2-ジ  
メチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・  
修酸塩、融点119~120℃

◎ 1-(2-ピリジルエチル)-2-(2-ジ  
メチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・

イミダゾール1.45gが白色針状結晶として得ら  
れる。

#### 実施例3

2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズ  
イミダゾール1.13gを無水ジオキサン70ccに  
溶解し、これに50%水酸化ナトリウム2.9gを  
加えて6時間加熱する。ついで4-クロロベンジ  
ルクロライド1.09gのトルエン溶液を加えて1  
00℃で8時間還流する。冷後、不溶物を除き溶  
液を完全蒸餾する。残留する油状物をベンゼンに  
溶かし、希水酸化ナトリウム溶液で洗滌、ついで  
水で洗った後、希塩酸で抽出する。以下実施例1  
と同様に処理し、得られる塩酸塩を活性炭処理し  
た後イソプロピルアルコールから再結すれば融点  
163℃の1-(4-クロロベンジル)-2-(2-  
ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾ

ール・2塩酸塩 融点126~128℃

◎ 1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(2-  
ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾ-  
ール・3/2修酸塩・1/2水和物 融点137~  
138℃

◎ 1-(2-チニル)-2-(2-ジメチルア  
ミノエチルチオ)ベンズイミダゾール・2塩酸塩  
・1/2水和物、(吸湿性) 融点89~92℃

◎ 1-フエチル-2-(2-ジメチルアミノ  
エチルチオ)ベンズイミダゾール・2塩酸塩 融  
点169℃

◎ 1-ベンジル-2-(2-メチルアミノエチ  
ルチオ)ベンズイミダゾール・2塩酸塩・1/2  
水和物、(吸湿性) 融点166~169℃

◎ 1-ベンジル-2-(2-ジメチルアミノエ  
チルチオ)ベンズイミダゾール・ノトローグ

特許 1717

特開 昭49-13172(5)

4. 前記以外の発明者

代理人 弁護士 高宮 敏



住 所 福岡県筑上郡吉富町大字広津 1336

氏 名 松 本 浩 弘